

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-124969

(43)公開日 平成5年(1993)5月21日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/785	A D U	8314-4C		
// A 6 1 K 31/71		8314-4C		
C 0 7 H 15/252				

審査請求 未請求 請求項の数8(全11頁)

(21)出願番号	特願平3-313806	(71)出願人	390014535 新技術事業団 東京都千代田区永田町2丁目5番2号
(22)出願日	平成3年(1991)10月31日	(71)出願人	591265312 桜井 靖久 東京都杉並区永福3-17-6
		(71)出願人	000004086 日本化薬株式会社 東京都千代田区富士見1丁目11番2号
		(72)発明者	横山 昌幸 千葉県松戸市新松戸3-170、MBSハイ ツB-201
		(74)代理人	弁理士 川口 義雄 (外3名) 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 水溶性高分子化薬剤の製造法

(57)【要約】

【目的】 薬効の優れた水溶性高分子化薬剤の製法を提供すること。

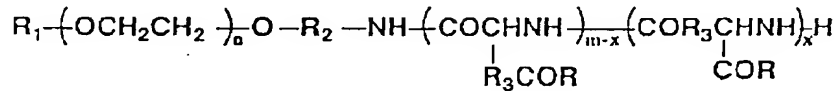
【構成】 親水性高分子構造部分と、酸性ポリアミノ酸等のカルボキシル基含有高分子構造部分とを有するブロック共重合体にアミド結合で薬剤を結合させる際に、反応をpH8以下に保った溶液中で行う。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 親水性高分子構造部分と、カルボキシル基を持つ高分子構造部分とを有するブロック共重合体にアミド結合で薬剤を結合させるに際し、ブロック共重合体と薬剤との反応を、pHを8以下に保った溶液中で行うことを特徴とする水溶性高分子化薬剤の製造法。

【請求項2】 親水性高分子構造部分がポリエチレングリコール構造を有する、請求項1記載の水溶性高分子化薬剤の製造法。

\*



(1)

(式中、 $R_1$  は低級アルキル基を表し、 $R_2$  は結合基を表し、 $R_3$  はメチレン基又はエチレン基を表し、また $R$  はそれぞれ独立して水酸基又は薬剤の残基を表し、 $n$  は5～1,000、 $m$  は1～300、 $x$  は0～300の整数※

\*【請求項3】 カルボキシル基を持つ高分子構造部分が酸性ポリアミノ酸構造を有する請求項1又は2記載の水溶性高分子化薬剤の製造法。

【請求項4】 薬剤がアドリアマイシンである請求項1、2又は3記載の水溶性高分子化薬剤の製造法。

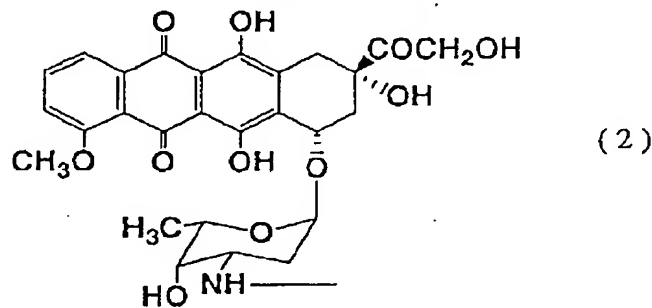
【請求項5】 水溶性高分子化薬剤が式1の構造を有する請求項1記載の水溶性高分子化薬剤の製造法。

【化1】

※数を示すが、 $x$  は $m$  より小さく、 $R$  の少なくとも1つは薬剤の残基を表すものとする。)

【請求項6】 薬剤の残基が、式2

【化2】



(2)

である請求項5記載の水溶性高分子化薬剤の製造法。

【請求項7】  $R_1$  がメチル基である請求項5又は6記載の水溶性高分子化薬剤の製造法。

【請求項8】  $R_2$  が炭素数2～4のアルキレン基である請求項5、6又は7記載の水溶性高分子化薬剤の製造法。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、親水性高分子構造部分と、カルボキシル基を持つ高分子構造部分とを有するブロック共重合体から水溶性高分子化薬剤を製造する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 水溶性高分子化薬剤は公知であるが、多くの場合薬剤の変性が生じているため、十分な薬理効果が期待できないことがあった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 低分子薬剤を高分子物質に結合する試みは幾つか行われている。しかし高い薬理効果を持つものは得られていないのが現状である。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、従来の高

分子医薬品の持つ欠点を解決するために鋭意検討した結果、親水性高分子構造部分とカルボキシル基を持つ高分子構造部分とを有するブロック共重合体にアミド結合で薬剤を結合させるに際し、特定の反応条件で反応を行うことにより薬理効果が飛躍的に向上した水溶性高分子化薬剤が得られることを見だし本発明を完成した。

【0005】 即ち、本発明は、

(1) 親水性高分子構造部分と、カルボキシル基を持つ高分子構造部分とを有するブロック共重合体にアミド結合で薬剤を結合させるに際し、ブロック共重合体と薬剤との反応を、pHを8以下に保った溶液中で行うことを特徴とする水溶性高分子化薬剤の製造法、

(2) 親水性高分子構造部分がポリエチレングリコール構造を有する、上記(1)記載の水溶性高分子化薬剤の製造法、

(3) カルボキシル基を持つ高分子構造部分が酸性ポリアミノ酸構造を有する上記(1)又は(2)記載の水溶性高分子化薬剤の製造法、

(4) 薬剤がアドリアマイシンである上記(1)、

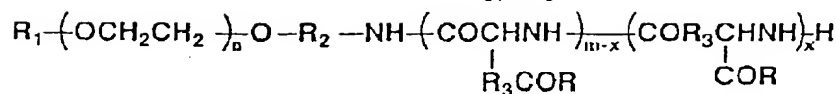
(2) 又は(3)記載の水溶性高分子化薬剤の製造法、

(5) 水溶性高分子化薬剤が式1の構造を有する上記

(1)記載の水溶性高分子化薬剤の製造法、

[0006]

\* \* 【化3】



(1)

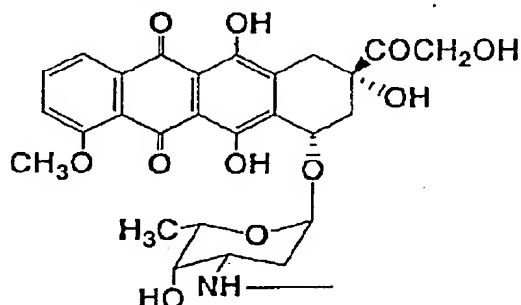
(式中、 $R_1$  は低級アルキル基を表し、 $R_2$  は結合基を表し、 $R_3$  はメチレン基又はエチレン基を表し、また  $R$  はそれぞれ独立して水酸基又は薬剤の残基を表し、 $n$  は5~1,000、 $m$  は1~300、 $x$  は0~300の整数を示すが、 $x$  は  $m$  より小さく、 $R$  の少なくとも1つは※

※薬剤の残基を表すものとする。)

(6) 薬剤の残基が、式2

[0007]

【化4】



(2)

である上記(5)記載の水溶性高分子化薬剤の製造法、

(7)  $R_1$  がメチル基である上記(5)又は(6)記載の水溶性高分子化薬剤の製造法、

(8)  $R_2$  が炭素数2~4のアルキレン基である上記(5)、(6)又は(7)記載の水溶性高分子化薬剤の製造法、

に関する。

【0008】本発明によれば、高い薬理効果を持つ水溶性高分子化薬剤を得ることができる。

【0009】以下、本発明について詳細に説明する。

【0010】親水性高分子構造部分の構造としては、例えばポリエチレングリコール、ポリサッカライド、ポリアクリルアミド、ポリメタクリルアミド、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、キトサン等の構造が挙げられるが、親水性高分子構造であれば特に限定されない。特に好ましい構造は、ポリエチレングリコール構造である。

【0011】カルボキシル基を持つ高分子構造部分としては、例えばポリアミノ酸、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリマレイン酸等の高分子カルボン酸の構造が挙げられる。特に好ましい構造は、ポリグルタミン酸やポリアスパラギン酸等の酸性ポリアミノ酸の構造である。

【0012】カルボキシル基を持つ高分子構造部分に結合させる薬剤としては、アドリアマイシン、ダウノマイシン、ビンルビン、メトトレキセート、マイトマイシンC、エトポシド、シスプラチン等の抗癌剤及び抗菌剤、抗ウイルス剤等、及びその誘導体が挙げられるがこれらに限定されるものではない。

【0013】上記式1において、 $R_2$  は、水溶性高分子化薬剤の水溶性を損なわない限り(好ましくは更にミセル形成能を損なわない限り)、特に限定されず、親水性高分子構造部分の末端にカルボキシル基を持つ高分子構造部分を形成させる際、親水性高分子構造部分を構成することになる化合物の末端を該形成に適した構造に変換させるために使用した方法及び化合物に対応した構造をとり、例えばエチレン基( $-CH_2CH_2-$ )、プロピレン基( $-CH(CH_3)CH_2-$ )、トリメチレン基( $-CH_2CH_2CH_2-$ )、ブチレン基( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )等)等の炭素数2~8、好ましくは炭素数2~4のアルキレン基等が挙げられるが特に限定されない。

【0014】水溶性高分子化薬剤は、水溶性である限りその分子量は特に限定されないが、好ましくは1,000~100,000、特に好ましくは5,000~50,000である。水溶性高分子化薬剤中の、親水性高分子構造部分と側鎖に薬剤を結合せしめたカルボキシル基を持つ高分子構造部分の割合は高分子化薬剤の水溶性が保たれる限り特に限定されないが、好ましくは1:0.1~10(重量比)、特に好ましくは1:0.2~5(重量比)である。

【0015】前記式1の水溶性高分子化薬剤において、 $R_1$  は低級アルキル基を表すが、好ましいものはメチル基である。また、 $n$  は5~1,000であるが、好ましくは15~250であり、 $m$  は1~300であるが、好ましくは10~100であり、 $x$  は0~300であるが、好ましくは0~100である。カルボキシル基を持つ高分子構造の側鎖に結合させる薬剤の量は特に限定さ

れず、任意の結合量とすることが可能であるが、水溶性高分子化薬剤中に含まれる上記側鎖に結合した薬剤の量は、通常3～80重量%であり、好ましくは5～60重量%である。しかしながら、高分子化薬剤の水溶性が損なわれない限り、可能な限り多く結合させることになんら問題はない。

【0016】ブロック共重合体は種々の方法により製造することができる。例えば、親水性高分子構造部分を構成することになる化合物（例えば、ポリエチレングリコール、ポリサッカライド、ポリアクリルアミド、ポリメ  
10 タクリルアミド、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、キトサンあるいはこれらの誘導体）もしくはその末端を変性したものにカルボキシル基もしくは保護基で保護されたカルボキシル基を有する高分子化合物を反応させ、その後保護基を含むものは保護基を除去することにより、又は親水性高分子構造部分を構成することになる化合物もしくはその末端を変性したものと重合性  
20 カルボン酸もしくはその誘導体のモノマーを反応させ、保護基を含むものは保護基を除去することによりブロック共重合体を得られる。

【0017】親水性高分子構造部分を構成することになる化合物の末端の変性は公知の方法によって行うことができ、例えば、水酸基をアミノ基に変換する方法としてエチレンイミン等を反応させる方法、アクリロニトリルやメタクリロニトリル等にマイケル付加後ニトリル基を還元しアミノ基に変換する方法、水酸基をハロゲン基に置換した後エタノールアミン等のアルコールアミンを反応する方法、水酸基を直接ニトリル基に変換後還元しア  
30 ミノ基に変換する方法等で行うことができる。また、保護基を除去する方法は、アルカリによる方法、酸による方法及び還元法で可能である。アルカリ法で用いるアルカリ性物質としては、カセイソーダ、カセイカリ、ヒドラジン、アンモニア等、通常のアルカリ性物質を用いることができる。酸法で用いる酸性物質としては、トリフルオロメタンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、ギ酸、フッ化水素酸、臭化水素酸、塩化水素酸等の通常の酸性物質を用いることができる。また副反応を防止するため、アニソール、チオアニソール、*m*-クレゾール、*o*-クレゾール等を加えることも  
40 できる。還元法としては、接触還元法、接触水素移動還元法等、一般的な方法を用いることができる。

【0018】このようにして得られるブロック共重合体に、pHを8以下に保った溶液中で薬剤を反応させることにより水溶性高分子化薬剤が得られる。例えば式1の水溶性高分子化薬剤を得るには、式1において全てのRが水酸基であるブロック共重合体に薬剤を反応させればよい。ブロック共重合体にアミド結合で薬剤を結合させる際、ブロック共重合体と薬剤との反応は、縮合剤を使用するカップリング法で行うことが好ましい。この際、  
50 反応液のpHを8以下、好ましくは3～8に調節する。

【0019】縮合剤としては、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDC·HCl)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、カルボニルジイミダゾール(CDI)、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキシキノリン(EEDQ)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)等が使用できる。縮合剤は、薬剤に対して1～10倍モル用いるのが好ましく、特に1～4倍モル用いるのが好ましい。この際、反応を促進させるために、*N*-ヒドロキシサクシニイミド(HONSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、*N*-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボン酸イミド(HONB)等を共存させてもよく、これらを共存させる場合、これらは、薬剤に対して0.2～10倍モル用いるのが好ましく、特に0.5～2倍モル用いるのが好ましい。

【0020】薬剤の使用量は特に限定されず、ブロック共重合体に結合させたい量用いればよいが、通常、ブロック共重合体のカルボキシル基1当量に対し、0.1～2モル用いる。

【0021】反応は溶媒中で行うのが好ましく、溶媒としては、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、水、及びそれらの混合溶媒等種々のものが使用でき、特に限定されない。溶媒の使用量は特に限定されないが、通常ブロック共重合体に対し10～500重量倍用いる。

【0022】反応は-10～40℃で行うのが好ましく、特に-5～30℃で行うのが好ましい。反応は2～48時間行えば十分である。

【0023】以下に、ポリエチレングリコール誘導体由来の親水性高分子構造部分とポリアスパラギン酸構造部分とからなるブロック共重合体を用いて、アドリアマイシンをポリアスパラギン酸の側鎖に結合させた水溶性高分子化薬剤を例にとり、その合成法を詳しく述べる。

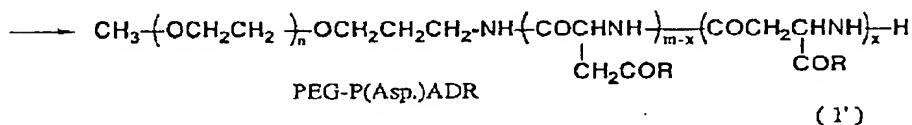
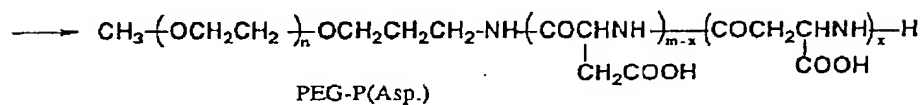
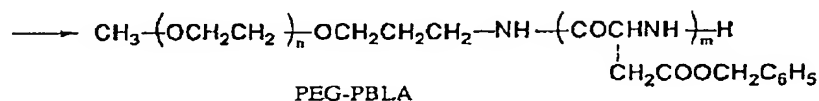
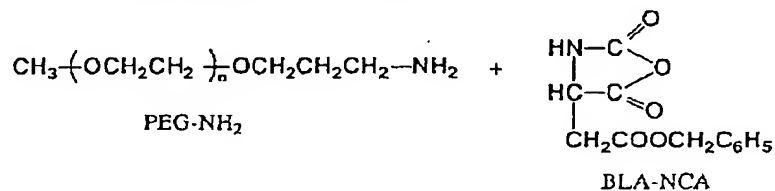
【0024】この水溶性高分子化薬剤の合成は、以下の反応式に示すごとく行うことができる。即ち、β-ベンジル-L-アスパルテート-N-カルボン酸無水物(BLA-NCA)を、片末端にメトキシ基等のアルコキシ基を有し、他の片末端に3-アミノプロピル基等を有するポリエチレングリコール(PEG-NH<sub>2</sub>)（好ましくは分子量250～20,000）を開始剤として、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等の溶媒中で開環重合させ、ポリエチレングリコール-ポリ(β-ベンジル-L-アスパルテート)ブロック共重合体(PEG-PBLA)を得、次いでこのPEG-PBLAのベンジルエステルを加水分解してポリエチレングリコール-ポリアスパラギン酸  
50 ブロック共重合体(PEG-P(Asp.))を得る。

このPEG-P (A s p.) に抗癌剤のアドリアマイシン塩酸塩を加え、pH 8 以下で縮合剤又は縮合剤とHONSu等を加えることにより、アドリアマイシンの1級アミノ基とポリアスバラギン酸の側鎖カルボキシル基と\*

\*をアミド結合で結合させ、水溶性高分子化薬剤（抗癌剤）（PEG-P（Asp.）ADR）を得る。

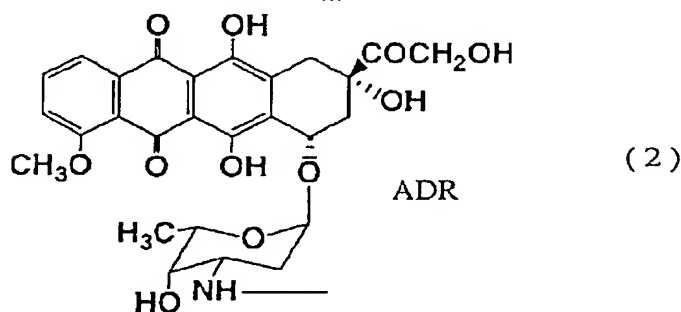
【0025】

【化5】



(式中、Rは水酸基あるいは式2  
【0026】

※【化6】



を表し、 $n$ は5～1,000、 $m$ は1～300、 $x$ は0～300の整数を示すが、 $x$ は $m$ より小さく、 $R$ の少なくとも1つは、式(2)を表すものとする。)

本発明の水溶性高分子化薬剤は高いアドリマイシン置換率（ポリアスパラギン酸のカルボキシル基の数のうち、アドリマイシンが結合したカルボキシル基の割合）にもかかわらず良好な水溶性を有しており、凍結乾燥したり濃縮してもその水溶性は保たれている。

【0027】この水溶性高分子化薬剤の抗癌活性は、表1に示すように元のアドリアマイシン塩酸塩自体よりも高いものである。しかもその高い抗癌活性はアドリアマ

40 イシンよりも少ない副作用の範囲で達成される。

【００２８】本発明の水溶性高分子化薬剤は、一般的に使用される種々の剤型、例えば固形剤、軟膏、液剤等の形で使用しうるが、通常注射剤として使用され、その投与量は、１週間当り１～３回投与で、総量１００～１、０００ｍｇ／ｍ<sup>２</sup>／週程度である。

【 0 0 2 9 】

【実施例】次に実施例、参考例により本発明を具体的に説明する。

### 【0030】实施例1

$\beta$ -ベンジル-L-アスパルテート-N-カルボン酸無

水物(BLA-NCA) 5.7gをN,N'-ジメチルホルムアミド(DMF) 20mlに溶解した。片末端メトキシ基、片末端3-アミノプロピル基のポリエチレングリコール(PEG-NH<sub>2</sub>) (分子量5,100)をDMF 40mlに溶解し、その溶液をBLA-NCA溶液に加えた。40時間後に反応混合物をイソプロピルエーテル2リットルに滴下した。沈澱したポリマーを濾過で回収し、イソプロピルエーテルで洗浄した後に真空乾燥してポリエチレングリコール-ポリ(β-ベンジル-レーアスバルテート)ブロック共重合体(PEG-PBLA) 7.99g(収率92.1%)を得た。

【0031】PEG-PBLA 7.0gを0.5N水酸化ナトリウムに懸濁しながら室温でベンジルエステルを加水分解した。コポリマーが溶解した後、酢酸でpHを酸性とし、透析膜(分画分子量=1,000)を用いて水中で透析した。膜内の溶液を凍結乾燥してポリエチレングリコール-ポリアスパラギン酸ブロック共重合体(PEG-P(Asp.)) 4.44g(収率79%)を得た。

【0032】このPEG-P(Asp.) 157mgを水2.4mlに溶解した。アドリアマイシン塩酸塩300mgをDMF 24mlに懸濁し、氷冷下トリエチルアミン72μlを加えた後PEG-P(Asp.)水溶液を加えた。この混合溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC) 54μlを加え、pH 7~8にて氷冷下4時間反応させた。その後pHを7~8に調節しながらEDC 54μlを追加し室温で18時間反応させた。反応混合液を透析膜(分画分子量=12,000)を用いて0.1M酢酸ナトリウム緩衝液(pH 4.5)中で3時間透析した。透析後、ADVANTEC UK-50(分画分子量=50,000)の限外濾過膜で限外濾過して、未反応のアドリアマイシンやその他の低分子物質を除いた。水洗と濃縮を繰り返し、アドリアマイシン換算で10mg/ml(紫外分光光度計で485nmの吸収より算出)の水溶液21.2mlを得た。

【0033】得られた水溶性高分子化抗癌剤(水溶性高分子化薬剤)であるPEG-P(Asp.)ADRは前記式1の構造を有し、R<sub>1</sub>はメチル基、R<sub>2</sub>はトリメチレン基、R<sub>3</sub>はメチレン基を表す。n=115、m=20、x=4で、Rの一部は水酸基で残りは前記残基(式2)である。アドリアマイシン含有率は57.4重量%であるが良好な水溶性を示した。

#### 【0034】実施例2

実施例1で得たポリエチレングリコール-ポリアスパラギン酸ブロック共重合体(PEG-P(Asp.)) 209mgを水3.2mlに溶解した。アドリアマイシン塩酸塩400mgをDMF 32mlに懸濁し、氷冷下トリエチルアミン96μlを加えた後、PEG-P(Asp.)水溶液を加えた。この混合溶液にジシクロヘキシルカルボ

ジイミド(DCC) 279mgをpHを7~8に調節しながら加え、氷冷下4時間反応させた後、室温で18時間反応させた。反応混合液を透析膜(分画分子量=12,000)を用いて0.1M酢酸ナトリウム緩衝液(pH 4.5)中で3時間透析した。透析後析出した沈澱を濾過し、濾液をADVANTEC UK-50(分画分子量=50,000)の限外濾過膜で限外濾過して、未反応のアドリアマイシンやその他の低分子物質を除いた。水洗と濃縮を繰り返し、アドリアマイシン換算で10mg/ml(紫外分光光度計で485nmの吸収より算出)の水溶液20.0mlを得た。

【0035】得られた水溶性高分子化抗癌剤であるPEG-P(Asp.)ADRは前記式1の構造を有し、R<sub>1</sub>はメチル基、R<sub>2</sub>はトリメチレン基、R<sub>3</sub>はメチレン基を表す。n=115、m=20、x=4で、Rの一部は水酸基で、残りは前記残基(式2)である。アドリアマイシン含有率は48.8重量%であるが良好な水溶性を示した。

#### 【0036】実施例3

実施例1で得たポリエチレングリコール-ポリアスパラギン酸ブロック共重合体(PEG-P(Asp.)) 35.2mgを水0.4mlに溶解した。アドリアマイシン塩酸塩58mgをDMF 4mlに懸濁し、氷冷下トリエチルアミン14μlを加えた後PEG-P(Asp.)水溶液を加えた。この混合溶液にジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC) 41.2mg、N-ヒドロキシサクシニミド(HONSu) 11.6mgをpHを7~8に調節しながら加え、氷冷下4時間反応させた後、室温で18時間反応させた。反応混合液を透析膜(分画分子量=12,000)を用いて0.1M酢酸ナトリウム緩衝液(pH 4.5)中で3時間透析した。透析後析出した沈澱を濾過し濾液をADVANTEC UK-50(分画分子量=50,000)の限外濾過膜で限外濾過して、未反応のアドリアマイシンやその他の低分子物質を除いた。水洗と濃縮を繰り返し、アドリアマイシン換算で10mg/ml(紫外分光光度計で485nmの吸収より算出)の水溶液4.3mlを得た。

【0037】得られた水溶性高分子化抗癌剤であるPEG-P(Asp.)ADRは前記式1の構造を有し、R<sub>1</sub>はメチル基、R<sub>2</sub>はトリメチレン基、R<sub>3</sub>はメチレン基を表す。n=115、m=20、x=4で、Rの一部は水酸基で残りは前記残基(式2)である。アドリアマイシン含有率は58.0重量%であるが良好な水溶性を示した。

#### 【0038】参考例1

CDF1メスのマウスの背側部皮下にマウス大腸癌Colon26細胞を移植し、腫瘍の体積が100mm<sup>3</sup>前後に達した時点から実施例1又は2で得られた水溶性高分子化薬剤(抗癌剤)PEG-P(Asp.)ADR又はアドリアマイシン塩酸塩(ADR)を4日間隔1回、計

3回静脈内に投与し、進行癌に対する効果を検討した。各薬剤は生理食塩水に用時溶解して用いた。またPEG-P (A s p.) ADRはADRに換算した投与量を用いた。薬剤の抗腫瘍効果は、コントロールに対する各群のメディアン生存日数の比T/C (%)と腫瘍増殖曲線から判定した。結果を表1と図1に示す。図1から明らかなように、アドリアマイシン塩酸塩 (ADR) を投与\*

した場合、移植した腫瘍の増殖抑制効果は認められるが腫瘍の縮小はほとんど認められないのに対し、本発明の水溶性高分子抗癌剤を投与した場合、移植した腫瘍が消失した。

【0039】

【表1】

表1 マウス大腸癌Colon26に対する抗癌活性

サンプル	投与量 (mg/kg)	平均生存日数	T/C (%)	腫瘍消失マウス
実施例1	25	60.2	233	2/3
	50	60.2	233	2/3
	100	17.2	67	0/3
実施例2	25	60.0	233	2/3
	50	22.5	87	0/3
ADR	10	60.0	233	0/3

60日までの結果

無処置群の平均生存日数は、25.8日

【0040】

【発明の効果】本発明の方法で得られる水溶性高分子化薬剤は、薬剤の結合量を多くしても良好な水溶性を有している。しかもブロック共重合体に結合させていない抗癌剤に比較して低い毒性の範囲で高い抗腫瘍効果を示すことより、本発明により極めて有用な医薬を提供できるものである。

【図面の簡単な説明】

【図1】アドリアマイシン塩酸塩を投与した場合のマウス大腸癌Colon26の腫瘍増殖曲線。

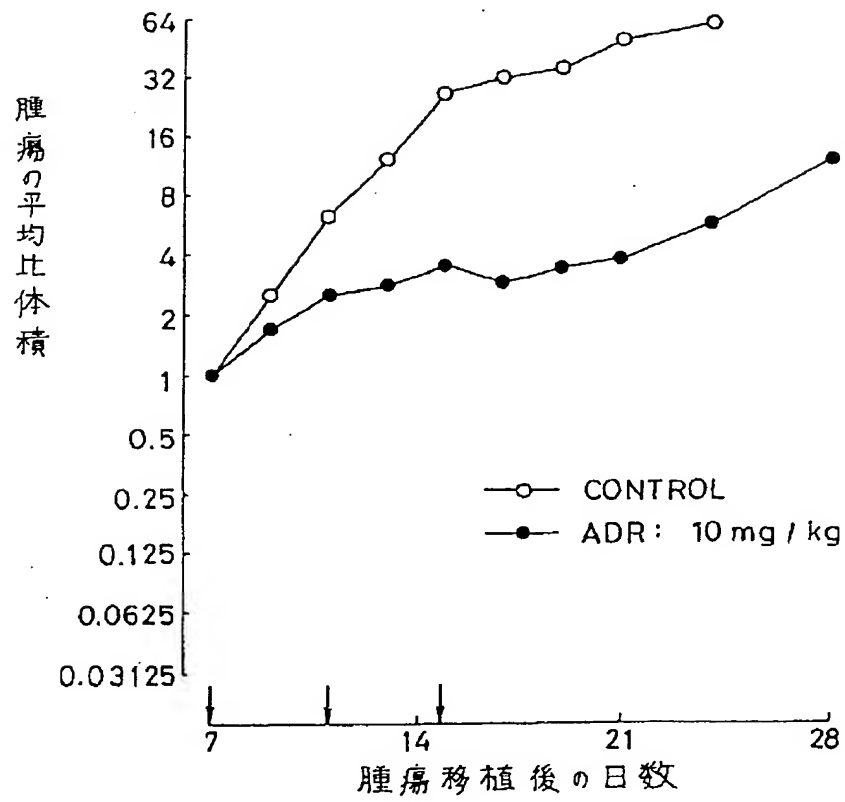
【図2】実施例1のPEG-P (A s p.) ADRを投与した場合のマウス大腸癌Colon26の腫瘍増殖曲線。

【図3】実施例2のPEG-P (A s p.) ADRを投与した場合のマウス大腸癌Colon26の腫瘍増殖曲線。

【図1】

## 図 1

アドリアマイシン塩酸塩投与の場合

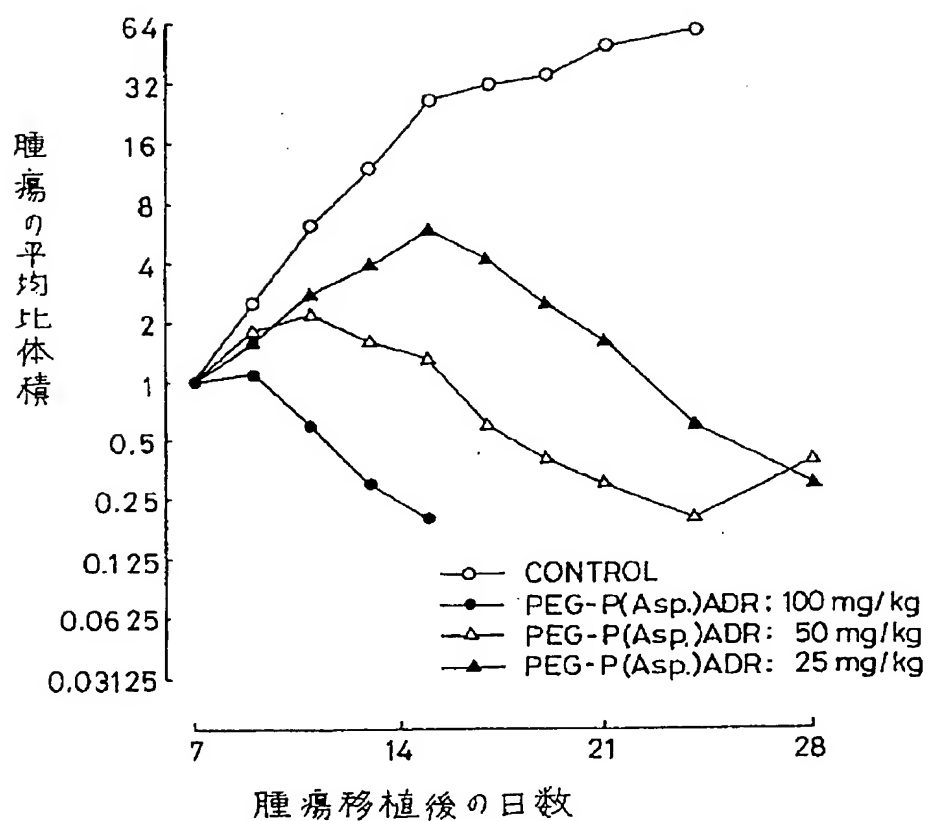




【図2】

## 図 2

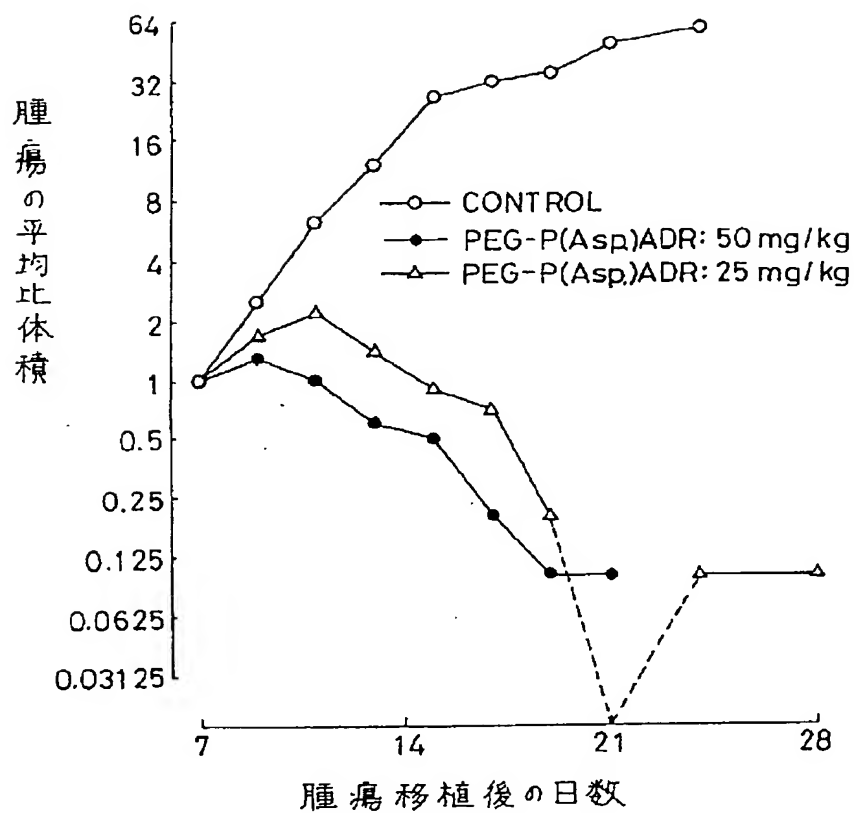
実施例1の薬剤 (PEG-P(Asp.)ADR)  
を投与した場合



【図3】

## 図 3

実施例2の薬剤(PEG-P(Asp.)ADR)  
を投与した場合



フロントページの続き

(72)発明者 片岡 一則  
千葉県柏市大室1083-4、柏ビレジ141-9

(72)発明者 岡野 光夫  
千葉県市川市国府台6-12-12

(72)発明者 ▲勢▼藤 隆  
群馬県前橋市下川町45-3

(72)発明者 福島 重人  
群馬県高崎市岩鼻町239

(72)発明者 浴本 久雄  
東京都北区志茂2-11-1-803

(11)

特開平5-124969

(72)発明者 岡本 一也

東京都荒川区東尾久5-7-10-305